

## Faktenblatt: Artemisia

Mai 2023

### Methode/ Substanz

Artemisia annua (der Einjährige Beifuß) gehört zu den Korbblütlern und wächst als Wildpflanze in Eurasien. Es wird dort als pflanzliches Mittel gegen Malaria eingesetzt. Der wesentliche Inhaltsstoffe ist Artemisinin. Artesunate ist ein halbsynthetischer Abkömmling von Artemininisn mit einer Endoperoxid-Brücke, welche mit Eisen reagiert und hierdurch freie Radikale bildet.

Diese Radikalbildung führt vermutlich auch zur Zerstörung von Plasmodien.

*Da bekannt wurde, dass eine Reihe von chinesischen Studien, die als randomisiert publiziert wurden, nicht randomisiert nach wissenschaftlichem Standard waren, werden für die Auswertung sämtliche Publikationen aus China und Reviews, die diese einschließen, nicht berücksichtigt. Gleichmaßen werden Publikationen nicht bewertet, die als Kontrollgruppe einen Null-Arm eingeschlossen haben.*

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

2 Patienten mit metastasierendem Melanom der Uvea erhielten Artesunate in Kombination mit einer Standardchemotherapie. Zusätzliche Toxizitäten wurden nicht beschrieben. Ein Patient erreichte nach Hinzufügen von Artesunat zu Fotemustin bei Progress unter alleiniger Fotemustingabe ein zeitweises Ansprechen. Der 2. Patient erreichte eine Stabilisierung der Erkrankung nach Hinzufügen von Artesunat zu Dacarbacin mit einer objektivierbaren Zurückbildung von Milz- und Lungenmetastasen. Der Patient ist nach 47 Monaten nach Angaben der Autoren nicht verstorben (Berger, 2005).

10 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom erhielten Dihydroartemisinin in Afrika. Die Autoren berichten, dass innerhalb von 7 Tagen Schmerzen und vaginaler

Ausfluss verschwanden, dies wird als klinische Remission beschrieben. Im CT fand sich jedoch keine Tumorrückbildung. Zwei Patientinnen verstarben durch Nierenversagen (Jansen, 2011).

In einer monozentrischen randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 23 Patienten vor geplanter Operation eines histologisch gesicherten kolorektalen Karzinoms über 14 Tage oral Artesunate (200 mg) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Tumorzellen in Apoptose sowie der immunohistochemische Nachweis von Markern wie VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 und p53 und das klinische Ansprechen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im Follow up über 42 Monate entwickelte 1 Patient nach Artesunate und 6 Patienten nach Placebo ein Rezidiv. Dieser Unterschied war auch nicht signifikant (Krishna, 2015).

In einer US-amerikanischen Phase-I-Dosisesskalationsstudie wurde die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von selbstverabreichten Artesunat-Vaginaleinsätzen bei biopsiebestätigten CIN2/3 an 28 Patientinnen vor Resektion untersucht. In der modifizierten Intention-to-treat-Analyse wurde bei 19/28 (67,9%) der Probanden eine histologische Regression beobachtet. Die berichteten Nebenwirkungen waren mild und selbstlimitierend (Trimble, 2020).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

Untersuchungen zur Therapie von Nebenwirkungen der Tumorthherapie mit Artemisinin wurden bisher nicht publiziert.

### **Interaktionen**

Artemisin induziert eine Resistenz gegenüber Doxorubicin in Kolonkarzinomzellen durch Aktivierung von HIF-1alpha und P-Glycoprotein (Riganti, 2009).

Artemisia erhöht die Säureproduktion im Magen und kann dadurch die Wirkung von Antazida, Protonenpumpenblockern und Histaminrezeptor-antagonisten vermindern. Der Serumspiegel von Antiepileptika kann vermindert werden (Skyles, 2004).

## Unerwünschte Wirkungen

Tierexperimente zeigen zum Teil erhebliche Toxizität. Die Autoren eines Reviews postulieren, dass nicht kurzzeitige hohe Konzentrationen, sondern die langfristige Anwendung Toxizität auslöst. Die orale Applikation führt zu einem raschen Abfall des Spiegels, während die i.m. Gabe zu einem verzögerten Abbau führt und vermutlich für die Toxizität der Tierexperimente verantwortlich ist (Efferth, 2010).

Artemisinin führt zur Störung der Entwicklung von Embryonen im Tierversuch (Boareto, 2008).

In klinischen Anwendungen kann Artemisia zu abdominellen Schmerzen, Brachykardien, Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen, vermindertem Appetit, grippeähnlichen Symptomen, Fieber und einer Abnahme der Retikulozyten führen.

In der oben dargestellten Studie mit 10 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom verstarben 2 Patientinnen im Nierenversagen (Jansen, 2011).

Ein Patient mit Glioblastoma multiforme (GBM) nahm bei langsamer Tumorprogression nach Radiochemotherapie unter Temozolomid Artesunate und eine Mischung Chinesischer Heilkräuter (*Coptis chinensis*, *Siegesbeckia orientalis*, *Artemisia scoparia*, *Dictamnus dasycarpus*). Der klinische Status verschlechterte sich und die Leberenzyme stiegen an. Die Werte normalisierten sich nach Absetzen von Artesunate und der Heilkräuter. Mögliche andere Ursachen für die Hepatotoxizität sind das Chemotherapeutikum, Valproinsäure oder Levetiracetam oder die Heilkräuter (Efferth, 2017).

In einer Phase I Studie (ARTIC M33/2) erhielten 23 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom 100, 150 oder 200 mg Artesunate täglich oral zur onkologischen Therapie über 4 Wochen, das Monitoring lief bis zum Ende der 8. Woche nach Abschluss der Therapie. Im Rahmen eines „Compassionate Use“ Programms konnten die Patientinnen Artesunate weiter in o.g. Dosierung nehmen. Drei Patientinnen entwickelten 6 dosislimitierende Nebenwirkungen (Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Asthenie,) (von Hagens, 2017).

In einer weiteren Publikation dieser Studie berichten die Autoren über 4 Patientinnen mit Hörstörungen, 4 mit vestibulärem Schwindel, davon wurde ein Fall als SAE eingestuft, war aber reversibel (Konig, 2016). 13 Patientinnen nahmen Artesunate über insgesamt 3825 Tage. Die maximale Einnahmezeit bei einer Patientin betrug 37 Monate. Insgesamt wurden 25 AE's Grad  $\geq 2$ , die möglicherweise mit Artesunate zusammenhängen, registriert. Grad 3 waren 6 AEs bei einer Dosierung von 150mg und 4 bei 200mg/d, jedoch keines davon wurde als vermutlich mit Artesunate zusammenhängend eingestuft (von Hagens, 2019).

Von den 23 oben beschriebenen Patienten vor geplanter Operation eines histologisch gesicherten kolorektalen Karzinoms entwickelten 2 eine Hämatotoxizität mit Anämie und Neutropenie Grad 3 (Krishna, 2015).

### Kontraindikationen

Nicht bekannt.

### Fazit

Klinische Daten zur Wirksamkeit von Artesimin oder Artesunate bei Krebs sind äußerst begrenzt. Die Substanzen haben ein unklares toxisches Potential, gesicherte Daten zu einer längeren Anwendung sind stark limitiert. Hämatotoxizität und Ototoxizität, evtl. aber auch eine Hepatotoxizität müssen bedacht werden.

### Literatur

1. Berger TG, Dieckmann D, Efferth T et al. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. *Oncol Rep* 2005; 14(6), 1599-1603.
2. Jansen FH, Adoubi I, J CK et al. First study of oral Artenimol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res* 2011; 31(12), 4417-4422.
3. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC et al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *EBioMedicine* 2015; 2(1), 82-90. doi:10.1016/j.ebiom.2014.11.010

4. Trimble CL, Levinson K, Maldonado L et al. A first-in-human proof-of-concept trial of intravaginal artesunate to treat cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecologic Oncology* 2020; 157(1), 188-194. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.035>
5. Riganti C, Doublier S, Viarisio D et al. Artemisinin induces doxorubicin resistance in human colon cancer cells via calcium-dependent activation of HIF-1alpha and P-glycoprotein overexpression. *Br J Pharmacol* 2009; 156(7), 1054-1066. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00117.x
6. Skyles AJ, Sweet BV. Alternative therapies. *Wormwood*. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(3), 239-242.
7. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40(5), 405-421. doi:10.3109/10408441003610571
8. Boareto AC, Muller JC, Bufalo AC et al. Toxicity of artemisinin [*Artemisia annua* L.] in two different periods of pregnancy in Wistar rats. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2), 239-246. doi:10.1016/j.reprotox.2007.11.003
9. Efferth T, Schottler U, Krishna S, Schmiedek P, Wenz F, Giordano FA. Hepatotoxicity by combination treatment of temozolomide, artesunate and Chinese herbs in a glioblastoma multiforme patient: case report review of the literature. *Arch Toxicol* 2017; 91(4), 1833-1846. doi:10.1007/s00204-016-1810-z
10. von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M et al. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164(2), 359-369. doi:10.1007/s10549-017-4261-1
11. Konig M, von Hagens C, Hoth S et al. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(2), 413-427. doi:10.1007/s00280-016-2960-7
12. von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M et al. Long-term add-on therapy (compassionate use) with oral artesunate in patients with metastatic breast cancer after participating in a phase I study (ARTIC M33/2). *Phytomedicine* 2019; 54, 140-148. doi:10.1016/j.phymed.2018.09.178

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.